

Wirkung von H_1H_2 -Rezeptorantagonisten auf
Propanidid-Narkosen

(EEG-Analysen und psychodiagnostische Testmethoden)

Hans-Helmut Barth
München 1979

Aus der Anaesthesieabteilung
(Vorstand: Prof.Dr.med.A.DOENICKE)

der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof.Dr.med.F.HOLLE)

WIRKUNG VON H_1H_2 - REZEPTORANTAGONISTEN
AUF PROPANIDID - NARKOSEN
(EEG - ANALYSEN UND PSYCHODIAGNOSTISCHE TESTMETHODEN)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Helmut Barth
aus
Gera

München 1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.A.DOENICKE

Mitberichterstatter: Prof.Dr.F.HOLLE

Dekan: Prof.Dr.W.SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1979



Meinen Eltern gewidmet



INHALTSVERZEICHNIS

I.	Einleitung	1
II.	Methode und Material	2
III.	Ergebnisse	14
IV.	Diskussion	30
V.	Zusammenfassung	33
VI.	Literaturverzeichnis	35



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Die in der Anaesthesie benutzten Substanzen führen mehr oder weniger häufig zu anaphylaktoiden Reaktionen (9, 20, 22).

Man versteht darunter Unverträglichkeiten, die mit unterschiedlicher Stärke auftreten und klinisch von echten anaphylaktischen Reaktionen nicht zu unterscheiden sind.

Für Propanidid sind solche Reaktionen ausführlich beschrieben worden (1, 5, 14, 23).

Dabei handelt es sich vorwiegend oder ausschließlich um eine histaminbedingte Reaktion (18, 21).

In früheren Zeiten wurde versucht diese teilweise lebensbedrohenden Nebenwirkungen durch Prämedikation mit einem Antihistaminikum zu blockieren.

Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß Histamin seine Wirkung im Körper an zwei verschiedenen Stellen ausübt, den sogenannten H_1 - und H_2 -Rezeptoren.

Die klassischen Antihistaminika blockieren lediglich die H_1 -Rezeptorwirkung und können deshalb nur einen Teil der Histaminwirkung verhindern.

Mit der Entwicklung der sogenannten H_2 -Rezeptorantagonisten (2, 4, 19) ergab sich die Hoffnung die histaminartigen anaphylaktoiden Reaktionen nach Gabe von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten vollständig zu verhindern (11, 25).

In der vorliegenden Arbeit wurde Propanidid als Modell für histaminliberierende Substanzen gewählt (8, 21) und versucht diese Wirkung durch Vorgabe von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten zu blockieren.

Die Kreislaufreaktionen und allgemeine klinische Nebenwirkungen sind Gegenstand einer anderen Dissertation (HEISTRACHER 1979).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es mögliche zentrale Nebenwirkungen dieser Prämedikation und ihren Einfluß auf eine Propanididnarkose durch EEG-Ableitungen und psychodynamische Tests zu ermitteln.

II. METHODE UND MATERIAL

An der Untersuchung, die vom 9. - 31. Januar 1979 stattfand, nahmen 32 gesunde männliche Studenten im Alter von 19 bis 35 Jahren (Mittel 26 Jahre) teil. Diese wurden entsprechend einem Randomisierungsplan in zwei Gruppen eingeteilt.

Gruppe A bekam in folgender Reihenfolge Placebo (NaCl) - Propanidid - H_1 - H_2 -Rezeptorantagonisten - Propanidid gespritzt. Gruppe B wurde in folgender Reihenfolge H_1 - H_2 -Rezeptorantagonisten - Propanidid - Placebo (NaCl) - Propanidid verabreicht.

Die Injektionen erfolgten intravenös.

Vor Beginn des Experimentes wurde von einem Facharzt für Anaesthesie bei jedem Probanden eine ausführliche Anamnese unter besonderer Berücksichtigung allergischer Vorreaktionen aufgenommen. Alle Probanden wurden über Ziel und Umfang des Experimentes aufgeklärt. Die Reihenfolge, in der die Medikamente injiziert wurden, war ihnen jedoch nicht bekannt.

Die Probanden erschienen zur Versuchsdurchführung während des Vormittags und frühen Nachmittags nüchtern.

Etwa 30 Minuten vor Beginn des jeweiligen Versuchs und ca. 30 Minuten nach seiner Beendigung absolvierten die Versuchspersonen in gleicher Reihenfolge einen Befindlichkeitstest (27), den d2 - Test (3), den Zahlensymboltest und den KLT - Test (10).

Beim Zahlensymboltest und beim KLT - Test wurden zu den Testzeitpunkten verschiedene Formblätter mit gleichem Schwierigkeitsgrad ausgefüllt um Lerneffekte auszuschließen. Alle Probanden führten die gleichen Testaufgaben durch.

Während der Versuchsdauer ruhten die Versuchspersonen flach auf dem Rücken, der Kopf war durch ein Kissen leicht erhöht. Die Probanden wurden aufgefordert sich körperlich und geistig weitgehend zu entspannen.

Die Registrierung der polygraphischen Meßgrößen erfolgte mit einem 8-Kanal EEG-Gerät der Firma Beckman^R.

Das EEG wurde durch mit Kollodium auf die Kopfhaut geklebte Elektroden abgeleitet. Die Papiergeschwindigkeit betrug 15 mm/sec, ein Zeigerausschlag von 6 mm entsprach einem Eichimpuls von 50 μ V. Auf Kanal 1 - 4 wurde in bipolarer Ableitung die Paramedianlängsreihe der rechten Hemisphäre (frontal - präzentral - zentral - parietal - occipital) aufgezeichnet. Kanal 5 stellte das Okulogramm dar. Kanal 6 blieb unbesetzt. Die Bestimmung der Herzfrequenz erfolgte durch Aufzeichnung des EKG auf Kanal 7, die Atemfrequenz wurde mit einem Thermofühler registriert und auf Kanal 8 festgehalten.

Die Versuchsdurchführung erfolgte in einem geräuscharmen, schwach abgedunkelten, mit durchschnittlich 22 °C gleichmäßig temperierten Raum. Nach Adaptation an die Meßgeräte wurde das EEG - Gerät in Betrieb gesetzt. Nach Eichung desselben wurde der Proband aufgefordert für die gesamte Versuchsdauer die Augen geschlossen zu halten.

Der Beginn der EEG-Ableitung wurde auf min -16 festgelegt. Ca. 6 - 8 min danach wurde jedem Probanden Atropinsulfat (0,5 mg) i.v. gespritzt (min -10 bis -8).

Zwischen min -6 und -4 erfolgte eine Befragung über das augenblickliche Befinden des Probanden. Von min -2 1/2 bis 0 wurde entsprechend dem Randomisierungsplan entweder Placebo (NaCl) oder H_1 - H_2 -Rezeptorantagonisten injiziert.

Die Injektionszeit für H_1 -Rezeptorantagonist (0,1 mg/kg KG Dimetinden - Fenistil^R) betrug 30 sec, unmittelbar anschließend erfolgte die Injektion von H_2 -Rezeptorantagonist (5mg/kg KG Cimetidine - Tagamet^R) während 120 sec.

Bei den Versuchspersonen 2 und 3 erfolgte die Injektion von H_1 -Rezeptorantagonist in 120 sec, die H_2 -Rezeptorantagonist-injektion in 30 sec.

Die Injektionszeit des Placebo (NaCl) betrug 150 sec.

Bei min +10 bis +12 erfolgte wiederum eine Befragung nach eventuell aufgetretenen Symptomen (Abb. 2).

Von min +29 bis +30 wurde Propanidid (7 mg/kg KG - Epontol^R) gespritzt. 10 bis 12 min später wurde erneut befragt.

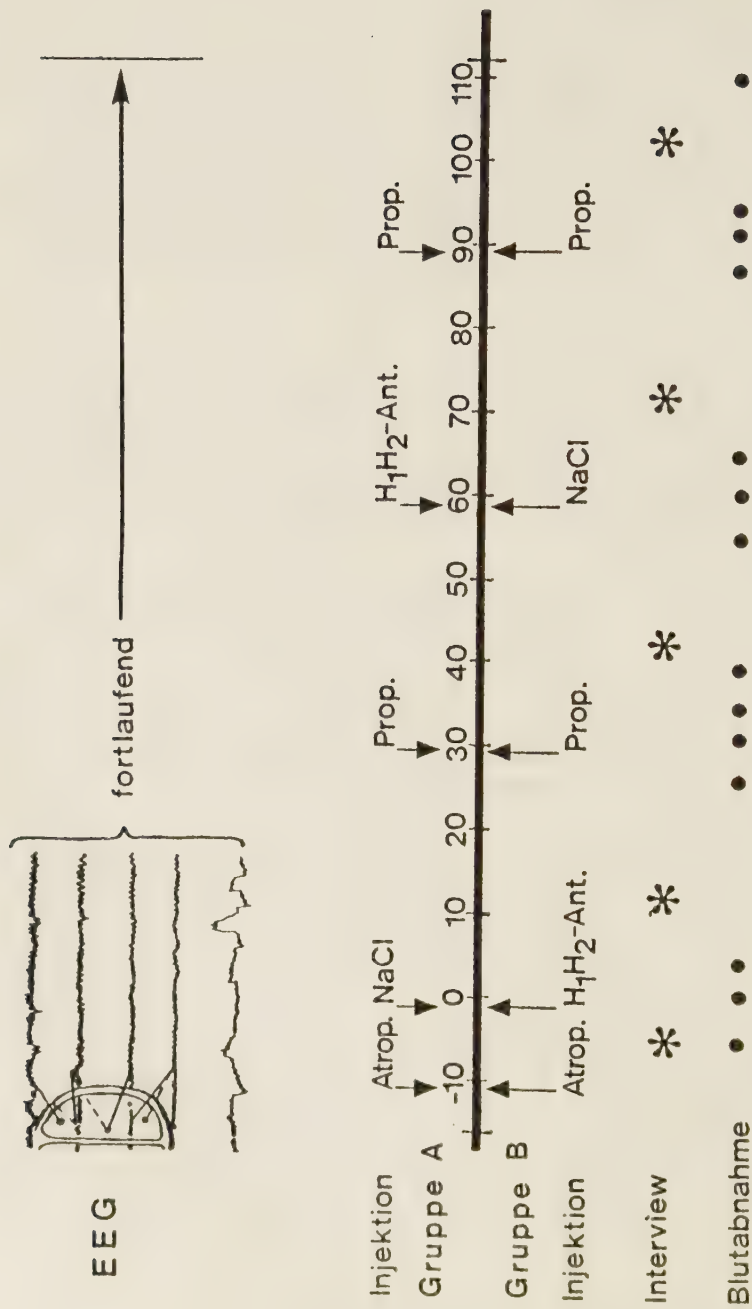


Abb.1

Schema der Versuchsdurchführung

Symptome	H ₁ -H ₂ -Ant. vor Placebo	H ₁ -H ₂ -Ant. nach Placebo	nach Prop.1	H ₁ -H ₂ -Ant. nach Placebo	nach Prop.2
Etwas Besonderes	<i>frisiert leicht</i>				
Metall. Geschmack					
Speichelsekretion					
Halsenge					
Magendruck/Übelkeit					
Sodbrennen					
Kolik/StuhlDrang					
Hitzgefühl/Flush			<i>mäßig</i>		
Erythem/Gesichtsschwellung					
Juckreiz/Brennen/Quaddeln			<i>Ohrenm., Kopf</i>		
Ohrensausen/Kopfdruck					
Kopfschmerz					
Kater					
Niesen/Schneuzen					
Verstopfte Nase					
Bronchospasmus/Atemnot					
Husten					
Verschwommenes Sehen					
Flimmern					
Feuchte Augen					
Lidschwellung					
Komisches Gefühl/Schwindel					
Schwitzen					
Müdigkeit					
Angst/Herzklopfen		<i>leichte Müdigkeit</i>	<i>noch leicht</i>	<i>läßt nach</i>	
Harndrang/Genitalerwärmung					
Kreuzschmerzen					
Körperschwere/Beinschwere		<i>leicht</i>	<i>nicht mehr</i>		
Sonstiges			<i>Hyperventilation</i>		<i>Leichte Myocloni</i>

Abb.2

Fragebogen zur Feststellung eventuell aufgetretener Symptome (Versuchsperson 13)

Von min +57 1/2 bis +60 erfolgte wiederum die Injektion von Placebo (NaCl) oder H_1 - H_2 -Rezeptorantagonist. Ebenfalls 10 bis 12 min später wurde nach eventuellem Auftritt von Symptomen gefragt. Von min +89 bis +90 erfolgte die zweite Propanidid-Injektion, 10 bis 12 min später die letzte Befragung. Das EEG wurde kontinuierlich über die gesamte Versuchsdauer (min -16 bis +112) registriert. Blut zur Histaminbestimmung wurde entsprechend dem Versuchsplan abgenommen (Schema der Versuchsdurchführung Abb.1). Das Blut wurde unmittelbar nach der Entnahme zentrifugiert, tief gefroren und zur weiteren Aufarbeitung an Prof.Dr.W.LORENZ, Marburg geschickt.

Aufzeichnungsstörungen, die sich durch Blutabnahmen, Bewegungen der Probanden und zwischenzeitliches Öffnen der Augen während des Versuches ergaben, wurden auf den Kurven schriftlich vermerkt und gekennzeichnet. Die Zufuhr der Medikamente und die Überwachung des gesamten Versuchs erfolgte durch einen Facharzt für Anaesthesie.

Nach Versuchsende wurden die 32 polygraphischen EEG-Kurven visuell ausgewertet (16). Es wurden in allen aufeinanderfolgenden 40-sec-Epochen die Narkosestadien (Vigilanz) nach einem bestimmten Schema nach KUGLER (15, 16) visuell bestimmt. Verschiedenen Wellenlängenmustern im EEG wurden dabei entsprechende Symbole (AO, A1, A2, BO, EO) zugeordnet. Diese Symbole beschreiben bestimmte Schlaf- oder Narkosestadien.

In 40-sec-Epochen wurden auch die Mikrovibration (MV), die Graphoelemente (Vertex-Wellen: V, K-Komplex: K, Sigma: σ , Rho: ρ , Theta: θ) und die raschen und langsamen Augenbewegungen (RAB und LAB) ausgewertet.

Die Atemfrequenz wurde während des ganzen Versuchs kontinuierlich gemessen, Puls und Blutdruck im Intervall.

Die Ergebnisse wurden für jeden Probanden in einem Protokollbogen zusammengefaßt (Abb.3).

40 sec.	Vig.	RAB	LAB	HV	V	K	0 9 2	t/ min	Herz- schlag- frequenz	Atm.	Sonst RR
	A1	3	3								
16	1	2	2					16			
	1	4	2					17			
	1		5				1	18			
18	1	3	2					19			
	0	5						20	72		115/75
	0	6						21			
20	1		6					22			
	1		8					23			
	1		7					24			
22	1	4	4					25	69		120/75
	1	4	4					26			
	1		6				1	27			
24	1		10					28			
	1		8					29			
	1		8					30	102		110/75
26	1		10					31	114		110/70
	1		7					32	90		110/75
	1		4					33	95		110/80
28	1		5					34	88		115/80
	1		7					35	83		115/80
	1		4					36	84		115/75
p. 50	C1	2	3	2		4	1	37	74		115/75
	D2					10		38	70		115/75
	2					10		39	70		115/75
32	E0					10		40	77		115/75
	D2					10		41			
	2					10		42			
34	0					10		43			
	C1		3			2	10	44			
	0		5			2	10	45	70		115/75
36	B2		6			1	10	46			
	1		4			1	8	47			
	1		5				8				
38	0		8			2	7				
	2		6			1	7				
	1		8				3				
40	A2		8			2	1				
	B1		8				5				
	A1	3	3				4				
42	1		10				4				
	1		10				4				
	1		10				3				
44	1		8				1				
	1		8				1				
	1		6				1				
46	1		7				1				
			5				1				

Abb.: 3

Protokollbogen: Versuchsperson 10 16.1.1979

Die Werte wurden durch visuelle Auswertung
der polygraphischen Kontrollkurven ermittelt

Die psychodynamischen Testmethoden

Der Befindlichkeitstest

Beim Befindlichkeitstest kreuzt der Proband Eigenschaftswörter auf einer Liste an, die seiner momentanen Befindlichkeit entsprechen. Pro Zeile hat er dabei zwischen zwei Möglichkeiten (z.B. eher frisch oder eher matt bzw. eher froh oder eher schwermütig usw.) zu entscheiden. Ist ihm eine Entscheidung nicht möglich kreuzt er die Spalte "weder-noch" an.

Der d2 - Test

Dieses Verfahren ist ein Kurzzeit-Konzentrationsleistungstest auf der Basis des Durchstreichverfahrens.

Auf einer Vorlage befinden sich in Zeilen angeordnet verschiedene ähnliche Zeichen. Ausgewählt und angestrichen werden darf aber nur ein bestimmter Typ von Zeichen (d mit insgesamt zwei Strichen - $\overset{\parallel}{d}$ oder $\underset{\parallel}{d}$ oder $\overset{\cdot}{d}$). Die Versuchspersonen wurden aufgefordert so rasch und genau wie möglich zu arbeiten. Als Zeitbegrenzung pro Zeile wurden 20 Sekunden vorgegeben.

Der Zahlensymboltest

Vorgegebenen Symbolen mußten bei diesem Test Zahlen zugeordnet werden. Den Probanden standen für 75 Zuordnungen 90 Sekunden zur Verfügung.

Der Konzentrations-Leistungs-Test (KLT)

Bei diesem Test mußte die Versuchsperson einfache Rechenaufgaben im Kopf lösen: Von je 2 zusammengehörenden Additionsaufgaben (bestehend aus 3 Summanden, jeder absolut kleiner als 10, mit unterschiedlichen Vorzeichen) ist jeweils die Summe zu bilden. Die beiden Zwischenergebnisse müssen im Kopf behalten werden, um die Differenz aus beiden Zahlen zu bilden und diese als Ergebnis zu vermerken. Dieser Rechenvorgang wiederholt sich in jeder Aufgabe. Die Probanden wurden aufgefordert rasch und genau zu arbeiten, eine Zeit wurde aber nicht vorgegeben.

Auswertung der psychodynamischen Tests

Der Befindlichkeitstest

Die Errechnung des Test-Score erfolgte mit Hilfe einer Schablone, da die Items unterschiedlich gepolt sind. Dabei wird ein Kreuz hinter einem Eigenschaftswort, das den negativen Pol eines Begriffspaares bildet, als 2, ein Kreuz hinter einem gegenteiligen Eigenschaftswort als 0 und ein Kreuz hinter der indifferenten Kategorie des "weder - noch" grundsätzlich als 1 gewertet. Danach wurden die Summen der Punktwerte vor und nach dem Versuch ermittelt und die Differenz errechnet. Lag der Punktwert nach dem Versuch niedriger als vorher, ergab sich eine positive Quote.

Die beiden Versuchsgruppen A und B wurden statistisch miteinander verglichen.

Der d2 - Test

Die Gesamtzahl der maximal möglichen richtigen Anstreichungen war bei allen Probanden mit 303 gleich.

Sowohl die richtig als auch die falsch angestrichenen Symbole vor und nach dem Versuch wurden miteinander korreliert. Eine positive Endquote ergab sich wenn (richtig oder falsch) vor dem Versuch mehr angekreuzt wurde als danach.

Die Quoten der einzelnen Gruppen wurden miteinander verglichen.

Der Zahlensymboltest

Jeder richtigen Zuordnung wurde ein Punkt gegeben, jede falsche Zuordnung erhielt einen Minuspunkt. Die Ergebnisse vor und nach dem Versuch wurden miteinander verglichen.

Der Konzentrations-Leistungs-Test (KLT)

Hierbei wurden in beiden Durchgängen (vor und nach dem Versuch) die Zeiten und Rechenfehler ermittelt und miteinander verglichen.

Statistische Auswertungsmethode

Die Errechnung der statistischen Werte erfolgte über folgende Formeln:

Die arithmetischen Mittelwerte wurden errechnet aus:

$$(1) \quad M_x = \frac{\sum_{i=1}^N x_i}{N} \quad \text{und}$$

$$(2) \quad M_x = \frac{\sum_k x_k f_k}{N}$$

dabei bedeuten

M_x = arithmetisches Mittel aller Werte x

$\sum_{i=1}^N$: alle x -Werte mit dem Index i von $i=1$ bis $i=N$ sollen addiert werden

N = Anzahl der Werte/Versuchspersonen

$x_k f_k$ = die Trefferzahl (x_k) wird mit den jeweils auf sie entfallenden Häufigkeiten (f_k) multipliziert

Die Standardabweichung ergab sich aus:

$$(3) \quad s = + \sqrt{\frac{\sum (x_i - M_x)^2}{N-1}}$$

Dabei bedeuten

s = Standardabweichung

$(x_i - M_x)$ = Abweichung der Einzelwerte x vom Mittelwert M

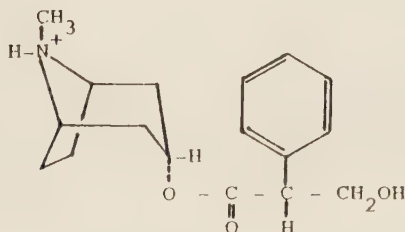
$(N - 1)$ = sog. "Freiheitsgrad", das ist die Zahl der voneinander unabhängigen Beobachtungen

Verwendete Pharmaka

1. Atropin

Als Prämedikation bei allen 32 Versuchen wurde den Probanden Atropin (0,5 mg) intravenös injiziert.

Atropin – ein Alkaloid – hemmt die Wirkung des am parasympathischen Nervenende freigesetzten Acetylcholin. Es wird in der Narkosevorbereitung zur Ausschaltung von Karotissinus- und Vagusreizerscheinungen gegeben.

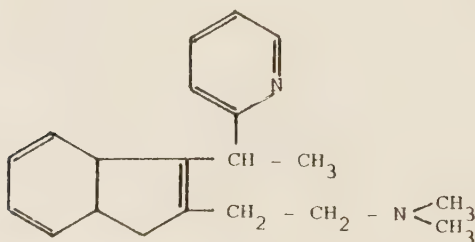


Strukturformel von Atropin

2. Dimetinden - Fenistil^R

Es wurde bei 16 Probanden (Gruppe B) vor der ersten Propanididgabe injiziert, bei den 16 anderen Versuchspersonen (Gruppe A) vor der zweiten Propanididinjektion verabreicht.

Dimetinden ist ein Antihistaminikum, das ausschließlich H_1 -Rezeptorantagonisten blockiert.



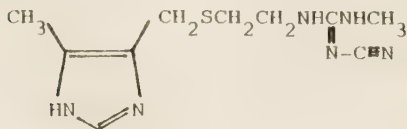
Strukturformel von Dimetinden

3. Cimetidine - Tagamet^R

Es stellt einen spezifischen H_2 -Rezeptorantagonisten dar.

Bisher wurde Tagamet^R hauptsächlich in der Therapie des Ulcus ventriculi und duodeni eingesetzt.

Cimetidine wurde stets unmittelbar im Anschluß an Dimetinden injiziert.

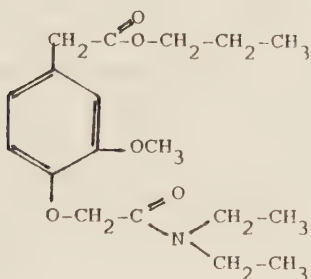


Strukturformel von Cimetidine

4. Propanidid - Epontol^R

Es ist das Amin der Phenoxyessigsäure und stellt ein Eugenol-derivat dar. Es wird zur i.v. - Kurznarkose sowie zur Narkose-einleitung verwendet.

Im Versuch wurde es allen 32 Probanden zweimal im Abstand von einer Stunde injiziert (+29. und +89. min).



Strukturformel von Propanidid

5. NaCl

Es wurde als isotonische Lösung 16 Probanden (Gruppe A) vor der ersten Propanididinjektion gespritzt, den anderen 16 Versuchspersonen (Gruppe B) vor der zweiten Propanididinjektion. Es fungierte als Placebo.

III. ERGEBNISSE

1. Untersuchungsergebnisse der EEG-Kurven

1.1. EEG-Kurven mit graphischer Darstellung am Beispiel eines Versuchsablaufs in seinen verschiedenen Teilen (Versuchsperson 28)

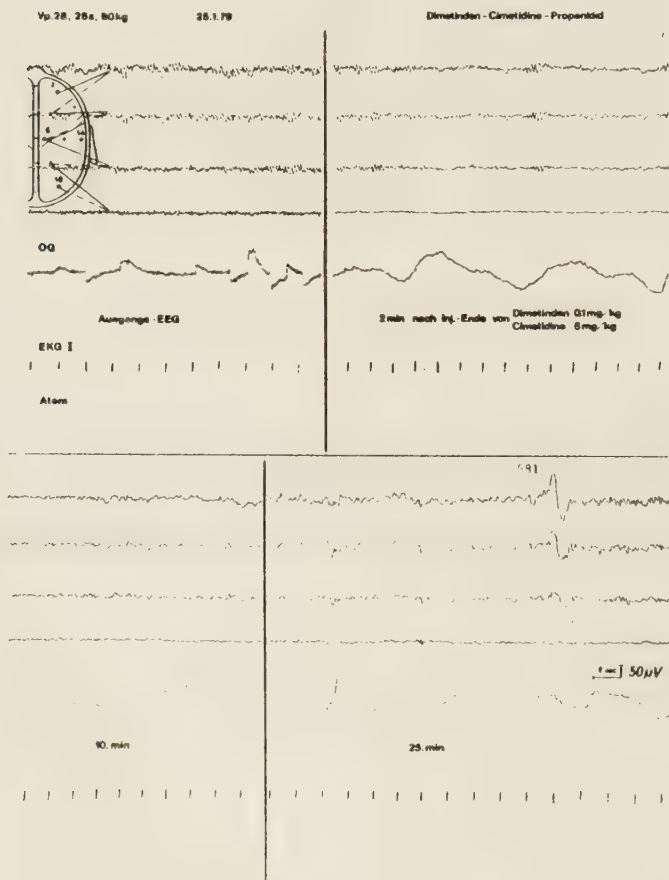


Abb. 4: Ausgangs-EEG bis 25. min des Versuches

Abb. 4 zeigt die Veränderung der EEG-Aktivitäten nach Prämedikation mit Atropin (0,5 mg) und Dimetinden (0,1 mg/kg) und Cimetidine (5 mg/kg).

Das Ausgangsverhalten zeigt regelmäßige spindelige 9-10/sec Alphetätigkeit. Im Okulogramm (OG) rasche Bulbusbewegungen des Wachzustandes. Im EKG I Sinusrhythmus mit Pulsfrequenz 65/min. Atem flach, regelmäßig, Frequenz 15/min.

2 Minuten nach Injektion von Dimetinden und Cimetidine binnen 150 sec im EEG wechselnde, gemischte langsame Tätigkeit (niedrige 5/sec mit unregelmäßigen 9/sec Wellen).

Im OG langsame pendelförmige Bulbusbewegungen. Im EKG Pulsfrequenz auf 76/min beschleunigt, Atem verlangsamt.

In der 10. Minute anhaltend gemischtelangsame und rasche Tätigkeit, dominierende 5/sec, spärliche 7-8/sec; Stadium 1; B₀. Im OG einzelne langsame Bulbusbewegungen, Pulsfrequenz 79/min, Atem tiefer, Frequenz 14/min.

Abb. 5 zeigt die Fortsetzung von Abb. 4.

30 Minuten nach Prämedikation Ende einer 60 sec dauernden Injektion von 7 mg/kg KG Propanidid: Übergang in höhere unregelmäßige 7-8/sec mit unterlagerten 4-3/sec Wellen.

Im EKG Pulsfrequenz auf 108/min beschleunigt, Atemfrequenz 16/min.

30 min 40 sec: Übergang in hohe 2-3/sec Tätigkeit, Pulsfrequenz auf 128 beschleunigt, Apnoe.

31. min: Hohe 2-3/sec Tätigkeit von raschen unregelmäßigen 11-12/sec Wellen überlagert, Pulsfrequenz 128, Atemfrequenz 10/min.

32. min: Spärliche Deltawellen z.T. mit steilen Formen, überlagert von diffuser unregelmäßiger 12-14/sec Tätigkeit. Im EKG Frequenz auf 109/min verlangsamt, Atemfrequenz 15/min.

33. min: Unterlagert diffuse 4-5/sec dominierend niedrigere, unregelmäßige, rasche 14/sec Tätigkeit. Im EKG Pulsfrequenz auf 99/min verlangsamt, Atem flach und langsam, Frequenz 8/min.

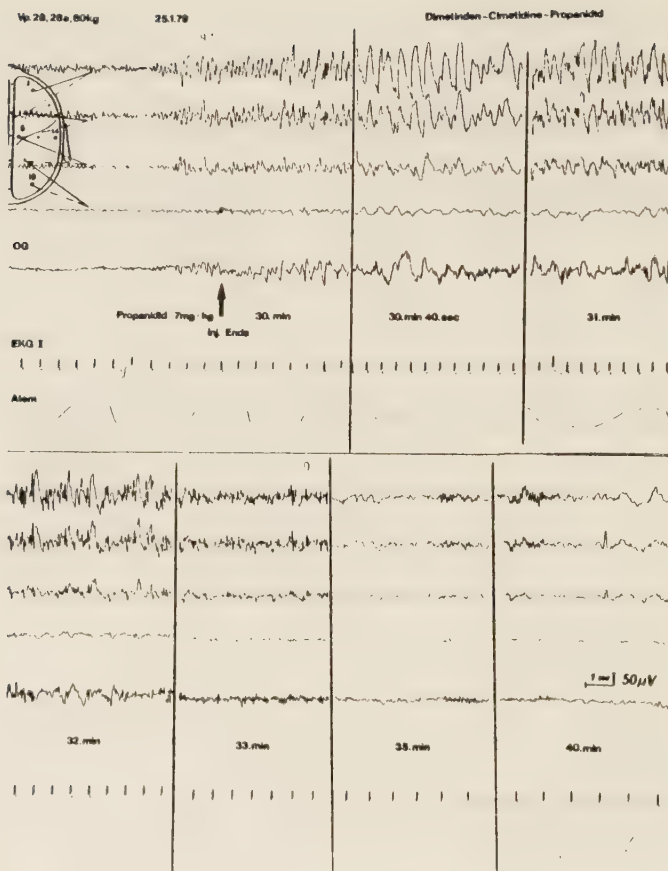


Abb. 5: EEG der 30. bis 40. Minute

35. min: Übergang in langsame Tätigkeit (dominierende 4/sec), zeitweilig überlagert von rascher Tätigkeit (Sigmaspindeln 12-13/sec). Im EKG Pulsfrequenz weiter verlangsamt auf 84/min, Atemfrequenz 14/min.

40. min: Wechselnde langsame Tätigkeit (dominierende 4/sec, mit höheren Sigma-Spindeln und einzelnen Vertex-Wellen, Stadium 2, B₁). Im EKG Pulsfrequenz auf 72/min verlangsamt, Atemfrequenz 15/min.

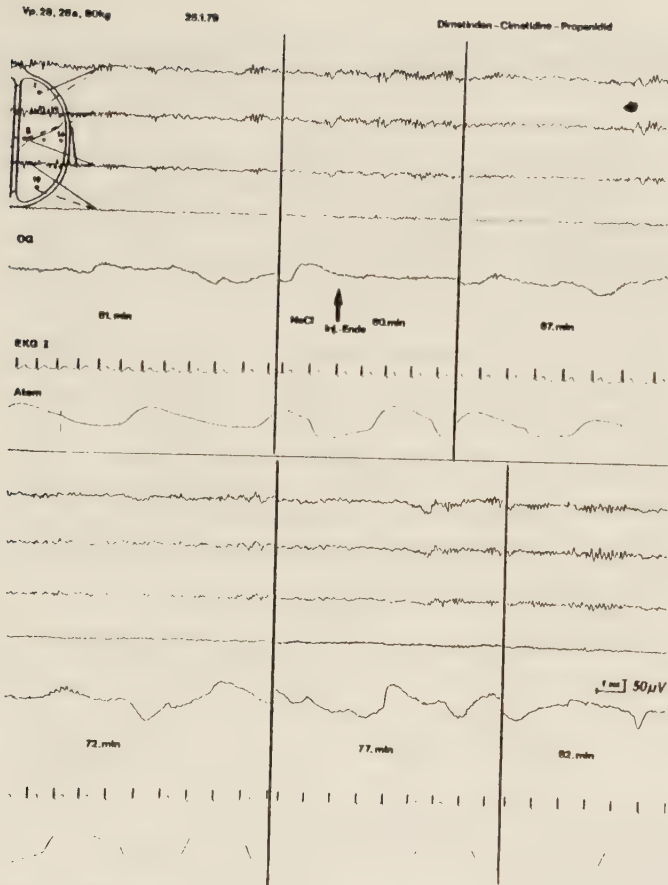


Abb. 6: EEG der 51. bis 82. Minute

Abb. 6 zeigt die Fortsetzung von Abb. 5.

51. min: Wechselnde Schläfrigkeitsstadien, zeitweilig spindelartige 10/sec Tätigkeit, zeitweilig Übergang in niedrige diffuse 5/sec mit überlagerten 8-9/sec Wellen (Stadium 1; Λ_2). Im OG langsame Bulbusbewegungen, im EKG Pulsfrequenz 66/min, Atem regelmäßig 15/min.

60. min: Ende der Injektion von Placebo (NaCl). Weiter bestehende wechselnde spindelartige 9/sec Tätigkeit und zeitweilig niedrigere diffuse 5/sec (Stadium W, Λ_1). Im OG einzelne

langsame Bulbusbewegungen, Pulsfrequenz 68/min, Atemfrequenz 15/min.

67. min: Wechselnde Schläfrigkeit, zeitweilig gemischte und langsame Tätigkeit (diffuse 5/sec und einzelne höhere 4/sec, überlagert von 8-9/sec, Stadium 1; A₂). Im OG langsame Bulbusbewegungen, Pulsfrequenz auf 62/min verlangsamt, Atemfrequenz 14/min.

72. min: Diffuse langsame Tätigkeit (4-3/sec), von niedrigen 6-7/sec überlagert (Stadium 1; B₀). Im OG langsame Bulbusbewegungen, im EKG Frequenz 64/min, Atemfrequenz 15/min.

77. min: Wechselnde Schläfrigkeit, zeitweilig diffuse 5-6/sec, gelegentlich reaktivierte, unregelmäßige 9-10/sec Serien (Stadium 1; A₂). Im OG langsame Bulbusbewegungen, im EKG Pulsfrequenz 66/min, Atemfrequenz 15/min.

82. min: Wechselnde Schläfrigkeit bzw. schwankende Subvigilanz (zeitweilig 9-10/sec Spindeln, Übergang in höhere 8/sec Serien, niedrige diffuse 5/sec (Stadium 1; A₁)). Im OG langsame Bulbusbewegungen, Pulsfrequenz 67/min, Atemfrequenz 15/min.

Abb. 7 zeigt die Fortsetzung von Abb. 6.

90. min: Ende der 2. Injektion von 7 mg/kg KG Propanidid binnen 60 Sekunden. Übergang in höhere 7-6/sec, anschließend dominierende 3-2/sec. Im EKG Pulsfrequenz auf 99/min beschleunigt, Atem tief und beschleunigt auf 18/min.

92. min: Spärliche 2-3/sec Wellen, überlagert von hoher unregelmäßiger 12/sec Tätigkeit, im EKG Pulsfrequenz relativ rasch, 90/min, Apnoe.

93. min: Spärliche niedrige 4-5/sec, dominierend unregelmäßige rasche 13-14/sec Tätigkeit. Im EKG Pulsfrequenz 80/min, Atemfrequenz 12/min.

95. min: Wechselnde Schläfrigkeit mit diffuser 4-6/sec Tätigkeit, von rascheren Wellen überlagert, einzelne unregelmäßige

niedrige Sigma-Spindeln (Stadium 1; B₁). Im EKG Pulsfrequenz auf 63/min verlangsamt, Atemfrequenz 14/min.

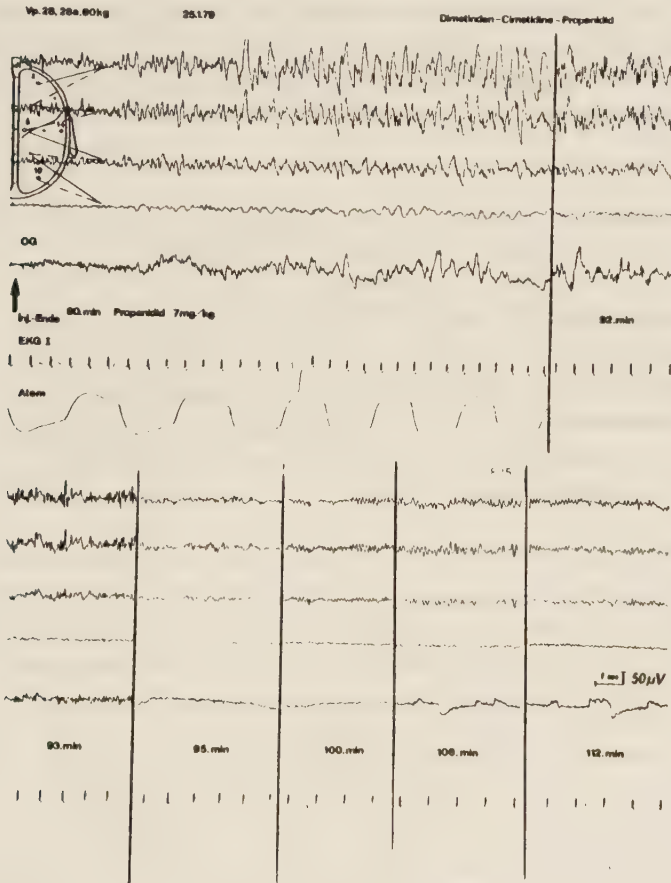


Abb. 7: EEG der 90. bis 112. Minute

100. min: Zeitweilig reaktivierte, spindelige 9/sec Tätigkeit (Weckreaktion, Stadium W; A₁). Im EKG Pulsfrequenz 64/min, Atemfrequenz 15/min.

106. min: Zeitweilig Vigilanzschwankungen mit diffuser unregelmäßiger 7-8/sec Tätigkeit und unterlagerten niedrigen 4/sec Wellen (Stadium W; A_1-A_2). Im OG rasche Augenbewegungen des Wachzustandes, im EKG Pulsfrequenz 62/min, Atemfrequenz 15/min.

112. min: Zeitweiliger Angleich an das Ausgangsverhalten mit 9-10/sec Tätigkeit (Stadium W; A_0). Im OG rasche Augenbewegungen des Wachzustandes, im EKG Pulsfrequenz 65/min, Atemfrequenz 15/min.

1.2. Vergleich der EEG-Kurven der Versuchsperson 28 nach Injektion der einzelnen Medikamente

Die EEG-Kurven der Versuchsperson 28 zeigen nach der ersten Prämedikation Übergang in leichte Schlafstadien bis Stadium 2 (B_2); begleitet vom Übergang rascher Augenbewegungen des Wachzustandes in langsame pendelförmige Bulbusbewegungen, geringe Pulsverlangsamung und eine etwas verlangsamte, aber auch vertiefte Atmung.

Sodann kommt es nach der Injektion von Propanidid zu einem raschen Übergang in eine kurze Periode (von etwa 4 sec Dauer) mit generalisierter, relativ rascher Tätigkeit, die aber darauf in anhaltende, regelmäßige, langsame Tätigkeit übergeht, der sich nach etwa einer Minute wieder vermehrt überlagernde rasche Tätigkeit zugesellt, deren Amplituden zunehmen, wobei auch die Frequenz ansteigt. Die langsamen Wellen nehmen innerhalb von drei Minuten nach der Propanidid-Injektion deutlich ab, die rasche Tätigkeit besteht noch weiter und es kommt zu einer beträchtlichen Pulsbeschleunigung im Gefolge der Propanidid-Injektion und zu einer vorübergehenden Apnoe. Beim Ausklingen des Propanidid-Effektes wird die Pulsfrequenz wieder etwas langsamer. Sodann folgen geringe, wechselnde Schläfrigkeitsstadien mit physiologischen EEG-Aktivitäten (Sigma-Spindeln und Vertex-Wellen).

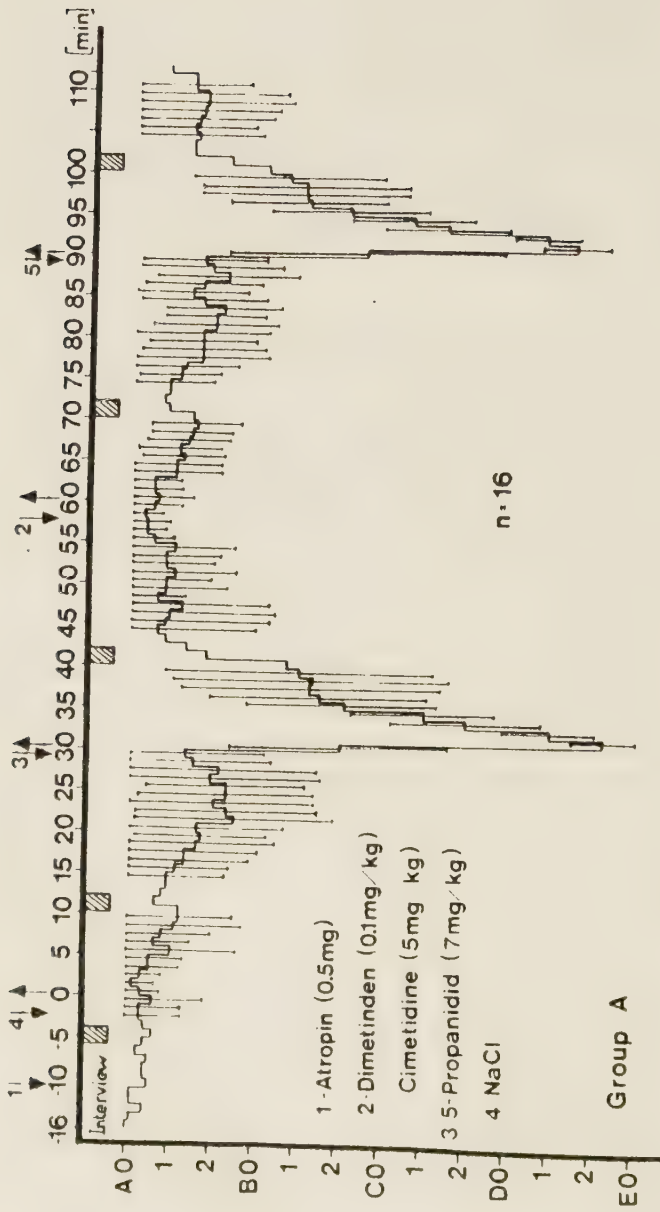
Nach der zweiten Prämedikation kommt es zu geringer ausgeprägten Schläfrigkeitsstadien als nach der ersten Prämedikation (sie können zum Teil auch noch zu dem ausklingenden Propanidid-Effekt im Zusammenhang mit der ersten Prämedikation bedingt sein) und im Zusammenhang mit diesen Vigilanzschwankungen bestehen zumeist langsame, pendelförmige Bulbusbewegungen, die Pulsfrequenz sinkt auf Werte, die dem Ausgangsverhalten entsprechen, die Atemfrequenz bleibt verhältnismäßig stabil.

Nach der zweiten Propanidid-Injektion ist wieder rascher Eintritt von hoher, unregelmäßiger, relativ rascher 6-7/sec Tätigkeit induziert worden, doch kommt es bereits 4 Sekunden später wieder zum Eintreten hoher langsamer Tätigkeit, die zwei Minuten später von diffuser, rascher Tätigkeit überlagert ist. Bis zur dritten Minute nach der Propanidid-Injektion nehmen die langsamen Wellen beträchtlich ab, die rasche Tätigkeit bleibt mit rascheren Frequenzen noch bestehen. Anschließend folgt wieder ein Übergang in Stadien wechselnder Vigilanz. Die nach der zweiten Propanidid-Injektion wieder deutlich beschleunigte Pulsfrequenz gleicht sich langsam dem Ausgangsverhalten an. Auch nach der zweiten Propanidid-Injektion bestand eine flüchtige Apnoe. Doch kommt es bis zur 112. Minute bzw. ca. 22 Minuten nach der zweiten Propanidid-Injektion wieder zu einem Angleich an das Ausgangsverhalten.

Die Effekte der beiden Propanidid-Injektionen sind annähernd gleich.

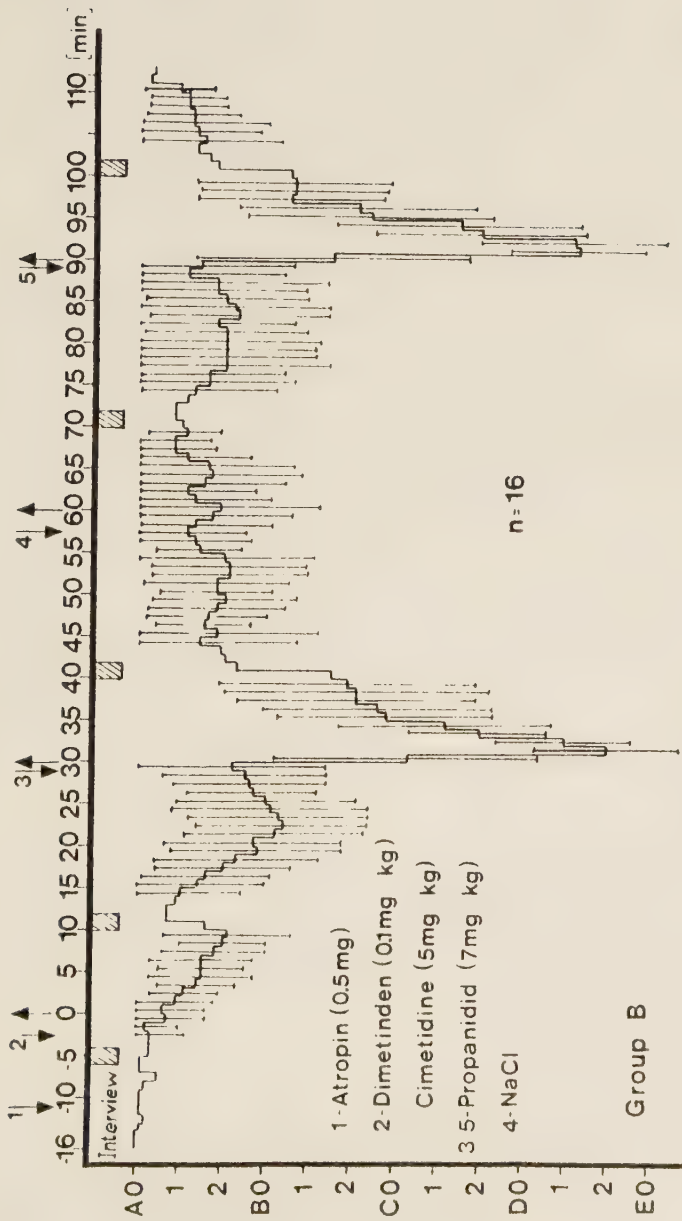
1.3. Narkogramme der Versuchsgruppen A und B mit Schlaf-tiefen-Mittelwertskurven und Standardabweichungen

Beim Vergleich der beiden Mittelwertskurven ergibt sich für beide Gruppen eine gleiche Ausgangssituation (Schlafstadium A_0 bis A_1). Nach Injektion von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten zeigt die Mittelwertskurve der Gruppe B eine durchschnittlich um ein Schlafstadium tiefere Lage als bei Gruppe A.



Narcogram of 16 healthy volunteers

Abb. 8: Narcogramm mit Schlaftiefen-Mittelwertskurve und Standardabweichungen der 16 gesunden Versuchspersonen der Gruppe A (zuerst Placebo, ↑: Injektionsbeginn, ↓: Injektionsende)



Narcogram of 16 healthy volunteers

Abb. 9: Narcogramm mit Schlaftiefen-Mittelwertskurve und Standardabweichungen der 16 gesunden Versuchspersonen der Gruppe B (zuerst H₁-H₂-Rezeptorantagonisten, ↓: Injektionsbeginn, ↑: Injektionsende)

Nach der ersten Propanidid-Injektion gleichen von der 30. bis zur 34. Minute die Mittelwertkurve der Gruppe A und deren Standardabweichung denen der Gruppe B. Von der 35. bis 60. Minute liegt die Schlaf-tiefen-Mittelwertskurve der Gruppe B wiederum um ca. ein Schlaf-tiefen-grad unter der der Gruppe A. Nach Injektion von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten bei der Gruppe A in der 57 1/2 bis 60. Minute kommt es zum fast völligen Angleich der Schlaf-tiefen-Mittelwertskurven. Auch nach nochmaliger Injektion von Propanidid in der 89. Minute bleiben die Mittelwertskurven der Schlaf-tiefen und die Standardabweichungen bis zum Versuchsende annähernd gleich.

Beim Vergleich der beiden Kurven fällt insgesamt auf, daß es zu einer größeren Schlaf-tiefe der Probanden der Gruppe B nach der Injektion von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten kam, die bis fast zur Injektion des Placebo (NaCl) in der 60. Minute anhielt. Nach Injektion von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten bei den Probanden der Gruppe A (min +57 1/2 bis +60) zeigte sich keine Ausprägung der Schlaf-tiefe. Die beiden Mittelwertskurven mit ihren Standardabweichungen waren von diesem Zeitpunkt ab nahezu identisch.

2. Untersuchungsergebnisse der psychodynamischen Tests

2.1. Der Befindlichkeitstest

Beim Vergleich der erreichten Punktzahlen vor und nach dem Versuch sind sowohl die Mittelwerte der Gruppe A mit 15,3 (vorher) und 15,2 (danach) als auch die der Gruppe B mit 13,3 (vorher) und 13,6 (danach) fast gleich.

2.2. Der d2 - Test

Die Probanden der Gruppe A strichen vor dem Versuch im Mittel etwa 192 richtige Zeichen, danach etwa 212 richtige Zeichen an, was eine Verbesserung um ca. 20 Zeichen darstellt. Damit wurde pro Zeile etwas mehr als ein Zeichen statistisch gesehen richtig

BEFINDLICHKEITSTEST

GRUPPE A

Lfd.Nr.	Vp.	Punkte vorher	nachher	Quote	Vp.	Punkte vorher	nachher	Quote
1	1	22	22	0	3	19	19	0
2	2	26	28	-2	5	15	15	0
3	4	21	28	-7	8	17	18	-1
4	6	27	30	-3	9	12	13	-1
5	7	17	14	3	10	18	21	-3
6	11	20	6	14	13	6	2	4
7	12	9	9	0	14	11	6	5
8	15	17	12	5	16	8	7	1
9	18	11	8	3	17	5	6	-1
10	19	3	3	0	20	17	25	-8
11	22	0	0	0	21	20	16	4
12	24	10	5	5	23	4	6	-2
13	27	20	18	2	25	21	14	7
14	29	18	26	-8	26	19	29	-10
15	31	17	27	-10	28	5	6	-1
16	32	7	7	0	30	15	14	1
Punkte insgesamt:		245	243	+2		212	217	-5
Mittelwerte:		15,3	15,2			13,3	13,6	

Tab. 1: Ermittelte Werte beim Befindlichkeitstest

TEST D2

GRUPPE A					GRUPPE B				
Lfd.Nr.	Vp.	Richtige I - II	Falsche I - II	Quote R F	Vp.	Richtige I - II	Falsche I - II	Quote R F	
1	1	254	258	0	3	167	187	0	-20 0
2	2	190	252	1	5	226	239	0	-13 -2
3	4	167	195	0	8	177	184	2	-7 0
4	6	218	246	0	9	230	241	0	-11 0
5	7	203	222	0	10	151	161	0	-10 -1
6	11	182	218	0	13	172	189	0	-17 -4
7	12	134	154	0	14	148	154	3	-6 -2
8	15	220	248	0	16	234	268	1	-34 0
9	18	167	192	0	17	141	151	0	-10 0
10	19	227	220	0	20	220	218	1	2 1
11	22	173	198	0	21	164	225	0	-61 0
12	24	177	201	0	23	170	188	0	-18 0
13	27	172	212	0	25	138	158	0	-20 -1
14	29	227	206	0	26	167	152	0	15 0
15	31	202	212	0	28	225	243	0	-18 0
16	32	155	160	1	30	208	194	0	14 0
Summen:		3068	3394	2	2938	3152	7	16	-214 -9
Mittelwerte:		191,8	212,1		183,6	197,0			13,4

Tab. 2: Ermittelte Werte beim d2 - Test

(I = vorher, II = danach, R = richtige, F = falsche Anstreichungen)

ZAHLENSYMBOLTEST

GRUPPE A

Lfd.Nr.	Vp.	Gesamtzahl		Richtige		Falsche		Vp.	Gesamtzahl		Richtige		Falsche	
		I	II	I	II	I	II		I	II	I	II	I	II
1	1	53	56	53	56	-3	-3	3	62	65	62	65	-3	0
2	2	55	53	54	53	1	1	5	65	58	65	58	7	0
3	4	75	59	75	59	16	0	8	58	43	58	43	15	0
4	6	70	63	70	63	7	0	9	56	51	56	51	5	0
5	7	54	55	54	55	-1	0	10	51	50	51	50	1	0
6	11	43	40	43	40	3	0	13	54	50	54	50	4	0
7	12	47	44	47	44	3	0	14	47	43	47	43	4	0
8	15	63	60	63	60	3	0	16	45	50	45	50	-5	0
9	18	40	47	40	46	-6	0	17	46	43	46	43	3	0
10	19	53	43	53	43	10	0	20	55	42	55	42	13	0
11	22	48	45	48	42	6	0	21	61	56	61	56	5	0
12	24	56	50	56	50	6	0	23	50	43	50	43	7	0
13	27	59	47	59	47	12	0	25	41	43	41	43	-2	0
14	29	47	42	47	42	5	0	26	55	55	55	55	0	0
15	31	55	57	53	56	-3	2	28	57	53	57	53	4	0
16	32	58	58	58	58	0	0	30	61	53	61	51	10	0

Summen:	876	819	57	873	814	59	3	5	-2	864	798	66	864	796	68	0	2	-2
Mittelwerte:	55	51,2	4	55	50,9	3,7				54	49,9	4,1	54	49,8	4,3			

Tab. 3: Ermittelte Werte beim Zahlensymboltest
(I = vorher, II = nachher, Q = Quote)

KONZENTRATIONS-LEISTUNGS-TEST

GRUPPE A

Lfd.Nr.	Vp.	Zeit I	Zeit II	Quote sec	Fehler I II	Quote	Vp.	Zeit I	Zeit II	Quote sec	Fehler I II	Quote
1	1	12:12	11:45	-27	35	8	3	15:24	14:45	-39	4	2
2	2	9:17	7:56	-81	2	1	5	8:22	6:47	-95	8	6
3	4	10:06	10:57	51	4	1	8	7:30	7:24	-6	0	0
4	4	9:09	7:21	-48	4	2	9	9:52	8:23	-29	4	5
5	7	6:06	6:06	0	1	5	10	13:30	12:57	-33	5	3
6	11	11:20	10:00	-80	8	14	13	10:43	14:12	209	0	1
7	12	19:50	16:59	-171	2	8	14	11:10	14:00	170	28	37
8	15	13:22	13:45	23	2	4	16	9:28	8:17	-71	3	4
9	18	14:50	13:58	-52	4	3	17	14:30	12:00	-150	7	7
10	19	10:40	13:55	195	15	2	20	11:57	12:37	40	0	2
11	22	17:28	16:18	-70	11	2	21	22:00	19:45	-135	23	14
12	24	18:20	20:21	121	1	4	23	15:56	16:34	48	0	0
13	27	10:30	12:17	107	10	12	25	13:45	11:49	-116	1	0
14	29	14:10	15:21	71	2	4	26	7:20	8:51	91	5	7
15	31	7:54	7:57	3	2	0	28	13:07	12:55	-12	2	4
16	32	12:03	13:12	51	10	5	30	7:03	6:58	-5	6	9

Summen:

93

-40

Mittelwerte:

5,8

2,5

-133

1

8,3

0,1

Tab. 4: Ermittelte Werte beim Konzentrations-Leistungs-Test (KLT)
(I = vorher, II = danach)

angestrichen. Auch die Probanden der Gruppe B kreuzten nach dem Versuch durchschnittlich etwa ein richtiges Zeichen mehr an als vor dem Versuch.

2.3. Der Zahlensymboltest

Die Probanden der Gruppe A ordneten bei diesem Test vor dem Versuch etwas mehr Symbole den Zahlen richtig zu als danach (Mittelwert vorher: 55, Mittelwert danach: 51,2).

Auch die Probanden der Gruppe B ordneten vor dem Versuch häufiger richtig zu als danach (vorher im Mittel 54, danach 49,9). Falsche Zuordnungen wurden sowohl von den Versuchspersonen der Gruppe A als auch der Gruppe B so selten gemacht, daß sie unberücksichtigt bleiben können.

2.4. Der Konzentrations-Leistungs-Test

Die Probanden der Gruppe A errechneten die Aufgaben im Mittel vor dem Versuch knapp 6 Sekunden schneller als danach.

Es wurden von ihnen durchschnittlich 2 1/2 Rechenaufgaben mehr nach dem Versuch als zuvor richtig gelöst.

Die Probanden der Gruppe B dagegen rechneten nach dem Versuch um etwas über 8 Sekunden im Durchschnitt schneller. Die Fehlerquote war vor und nach dem Versuch etwa die gleiche.

Zusammenfassend ergibt sich, daß die Testergebnisse vor dem Versuch und die danach keine signifikanten Unterschiede aufweisen.

Beim Befindlichkeitstest entsprachen sich die Ergebnisse vor und nach dem Versuch fast völlig.

Während beim d2 - Test von beiden Gruppen nach dem Versuch etwas mehr Zeichen richtig angestrichen wurden als zuvor, wurden die Symbole beim Zahlensymboltest zuvor häufiger richtig zugeordnet als danach.

Auch beim Konzentrations-Leistungs-Test entsprechen die Ergebnisse vor dem Versuch in etwa denen danach.

IV. DISKUSSION

Die gegenwärtigen Resultate lassen keinen Zweifel daran, daß während einer anaphylaktoiden Reaktion auf Propanidid Histamin beim Menschen in großer Menge freigesetzt werden kann (1, 5, 14, 23).

Während bei normalen gesunden Versuchspersonen durch Propanidid nur geringe Mengen an Histamin freigesetzt werden, zeigen Patienten mit allergischen Vorerkrankungen eine größere Anfälligkeit (26).

Weiterhin ist bekannt, daß die Histaminfreisetzung bei Normalpersonen, denen Propanidid verabreicht wird von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig ist (21, 22).

Die klinischen Symptome nach Histaminfreisetzung bei Propanidid sind beträchtlich und führen zu schweren lebensbedrohenden Reaktionen des Kreislaufs (5, 9, 20, 23).

Untersuchungen haben gezeigt, daß durch kombinierte Gabe von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten anaphylaktoiden Reaktionen nach Applikation von Blutersatzmitteln beim Menschen verhindert werden konnten (22).

Antihistaminika können sedierende Wirkung haben.

In der vorliegenden Arbeit wurde Propanidid als Modell ausgewählt um die Wechselwirkung mit einer H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten-Prämedikation zu prüfen und die Ergebnisse der Wechselwirkungen der einzelnen Medikamente miteinander zu korrelieren.

Um die zentrale Wirkung von Propanidid und H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten festzustellen wurden EEG-Untersuchungen und psychodynamische Tests durchgeführt.

Da Propanidid im Körper sehr rasch verstoffwechselt und ausgeschieden wird und sich nur sehr schwierig im Serum nachweisen läßt, stellt das EEG eine gute Möglichkeit zur Erfassung der Wirkungsdauer dar.

Die Injektionsgeschwindigkeit aller verwendeten Medikamente war bei allen Probanden gleich (Ausnahme Proband 2 und 3; siehe Kap. II) um eine vergleichbare Wirkung zu erzielen.

Die Wirkung von Propanidid und H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten auf das EEG konnte in drei verschiedenen Phasen untersucht werden.

Die Probanden der Gruppe A standen von der 29. bis zur Minute 57 1/2 unter einer reinen Propanididwirkung.

Die Versuchspersonen der Gruppe B standen von Minute 0 bis Minute 29 unter der ausschließlichen Wirkung von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten, während sie nach der 29. Minute unter einer Kombination von Antihistaminika mit Propanidid waren. Nach der 60. Minute hatten alle Probanden sowohl Propanidid als auch H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten injiziert bekommen. Nach Injektion von Propanidid entstand für 3 bis 5 Minuten ein Narkosestadium zwischen D_2 und C_1 .

Die Prämedikation mit H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten führte gegenüber der Placebovergleichsgruppe zu einem sedativen Effekt. Dieser Effekt hielt auch in der Phase nach Injektion von Propanidid an und klang erst nach ca. 25 Minuten ab. In der Folgephase zeigte das Antihistaminikum keine sedierende Wirkung mehr. Auch die nach der zweiten Propanididgabe injizierten H_1 - H_2 -Rezeptorantagonisten zeigten keine sedierende Wirkung.

Im englischsprachigen Raum tritt an Stelle des Begriffs Narkogramm häufig die Bezeichnung Hypnogramm.

Im vorliegenden Modellversuch ist die Bezeichnung Narkogramm allerdings gerechtfertigt, da Propanidid eine analgetische Komponente aufweist.

Während mittels des EEG die unmittelbare Wirkung der Medikamente nach deren Injektion registriert werden konnte, dienten die psychodynamischen Tests zur Erfassung einer eventuellen zentralen Beeinflussung über den Versuch hinaus.

In jüngerer Zeit wurde festgestellt, daß der den Antihistaminika nachgesagte sedierende Effekt durchaus nicht so umfassend und ausgeprägt ist wie bislang vermutet (13).

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, daß durch die Kombination von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten und Propanidid keine nennenswerte Beeinträchtigung der Versuchspersonen nach Be-

endigung des Versuchs festzustellen war.

Der wenig ausgeprägte sedative Effekt bezieht sich in der vorliegenden Arbeit nur auf Dimetinden (Fenistil^R) als H₁-Rezeptorantagonist und Cimetidine (Tagamet^R) als H₂-Rezeptorantagonist.

Ein Rückschluß auf die sedierende Wirkung anderer Antihistaminika ist vom vorliegenden Modellversuch aus nicht möglich.

V. ZUSAMMENFASSUNG

32 Versuchspersonen wurden in zwei Gruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe erhielt entsprechend einem Randomisierungsplan in folgender Reihenfolge Placebo (NaCl) - Propanidid - H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten - Propanidid, die zweite Gruppe bekam H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten - Propanidid - Placebo (NaCl) - Propanidid injiziert.

Die beiden Gruppen wurden hinsichtlich ihrer Kreislaufreaktionen und zentralen Veränderungen miteinander verglichen.

Ziel der Arbeit war es festzustellen inwieweit die Kombination der einzelnen Medikamente zentrale Veränderungen hervorruft. Zur Feststellung solcher Veränderungen eignen sich EEG-Aufzeichnungen und psychodynamische Tests sehr gut.

Die psychodynamischen Tests wurden vor dem Versuch und danach durchgeführt und die Ergebnisse miteinander verglichen. Das EEG wurde während des gesamten Versuchs mitgeschrieben.

Es zeigte sich, daß nach Injektion von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten ein sedierender Effekt als bei der Vergleichsgruppe, die Placebo (NaCl) erhielt auftrat, der auch nach Injektion von Propanidid noch anhielt. Die Injektion von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten nach Propanidid zeigte keinen sedierenden Effekt.

Beim Vergleich der psychodynamischen Tests ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ergebnissen vor und nach dem Versuch. Während beim Zahlensymboltest die Probanden beider Gruppen vor dem Versuch geringfügig bessere Ergebnisse erzielten als danach, ergaben sich beim d2 - Test und beim Konzentrations-Leistungs-Test nach dem Versuch geringfügig bessere Ergebnisse als davor. Das augenblickliche Wohlbefinden, das durch den Befindlichkeitstest ermittelt wurde, zeigte vor und nach dem Versuch fast identische Ergebnisse.

Aus der vorliegenden Arbeit geht hervor, daß durch die Kombination von Dimetinden (Fenistil^R) als H_1 Rezeptorantagonist, Ci-

metidine (Tagamet^R) als H₂-Rezeptorantagonist und Propanidid (Epontol^R) keine zentral bedingten Beeinträchtigungen der Versuchspersonen nach Beendigung des Versuchs entstehen.

7. DOENICKE, A.
KUGLER, J.
Die narkot. Wirkung von Propanidid im klin. Experiment
Med. Klinik 61, 257 (1966)
8. DOENICKE, A.
KUGLER, J.
KALMAR, L.
BEZECNY, H.
LAUB, M.
SCHMIDINGER, K.
SLAWIK, B.
Klinisch - experimentelle Untersuchungen mit Propanidid
Anaesthesist 22, 255-262 (1973)
9. DOENICKE, A.
LORENZ, W.
Histaminfreisetzung und anaphylaktische Reaktionen bei Narkosen. Biochemische und klin. Aspekte Anaesthesist 19, 413-417 (1970)
10. DÜKER, H.
LIENERT, G.
Konzentrations-Leistungs-Test KLT. Verlag f. Psych.
Dr.J.C.Hogrefe, Göttingen
11. HAHN, F.
Wirksamkeit und Wirkungsgrenzen der Antihistaminika bei allergischen Erkrankungen. Dtsch. Ärzteblatt 9, 575 (1979)
12. HAJNSEK, F.
FABER, B.
Erfahrungen mit Propanidid bei der Provokation im EEG
EEG-EMG 6, 88-91 (1975)
13. HÜFNER, K.J.
KLEBEL, E.
Bericht über einen experimentell-psychol. Vergleich von Fenistil^R, Tavegil^R und Placebo im Hinblick auf kraftfahrspesz. Leistungen
Wien 1978

14. KRÜGER, H.W. Anaphylaktischer Schock nach Epontol^R-Narkosen, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 30, 37 (1970)
15. KUGLER, J. Elektroenzephalographie in Klinik und Praxis, Georg Thieme Verlag Stuttgart 2.Aufl. (1966)
16. KUGLER, J. Die Bestimmung der Schlafstadien mittels EEG - ihre Einsatzmöglichkeiten und ihr Nutzen Med. Monatsspiegel Merck 6, 141-145 (1973)
17. KUSCHINSKY, G.
LÜLLMANN, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie Thieme Verl. Stuttgart (1972)
18. LORENZ, W.
DOENICKE, A. Biochemie und Pharmakologie der Histaminfreisetzung durch intravenöse Narkosemittel und Muskelrelaxantien, Anaesthesie und Wiederbelebung 74, 179 (1973)
19. LORENZ, W. Histamin und H₂-Rezeptorantagonisten, Ther. Ggw. 116, 1624 (1977)
20. LORENZ, W.
DOENICKE, A.
THERMANN, M. Spezielle Gesichtspunkte von Allergie und Anaphylaktoidie bei den in der Narkose verwendeten Pharmaka. Wiss. Informat. Freisenius-Stiftung 1, 135 (1976)

21. LORENZ, W.
DOENICKE, A.
FEIFEL, G.
MESSMER, K.
MEYER, R.
BENESCH, L.
BARTH, H.
KUSCHE, J.
HUTZEL, M.
WERLE, E.
Histamine release in man by propanidid (Epontol^R), gelatin (Haemaccel^R) histalog, pentagastrin and insulin. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharm. 266, 396 (1970)
22. LORENZ, W.
DOENICKE, A.
DITTMANN, J.
HUG, P.
SCHWARZ, B.
Anaphylaktoide Reaktionen nach Applikation von Blutersatzmitteln beim Menschen
Anaesthesist 26, 644 (1977)
23. MANZ, R.
FRANK, G.
Zur Frage allergischer Reaktionen nach Epontol^R
Anaesthesist 18, 223 (1969)
24. MITTENECKER, E.
Planung und statistische Auswertung von Experimenten, S.47
Wien Deutiche (1970)
25. THERMANN, M.
LORENZ, W.
SCHMAL, A.
SCHINGALE, F.
DORMANN, P.
HAMELMANN, H.
Alterations in the circulatory system of anaesthetized dogs following administration of histamine and histamine H₁- and H₂-receptor antagonists in relation to plasma histamine levels.
Agents Actions 5, 450 (1975)

26. WATKINS, J.
UDNOON, S.
TAUSSIG, P.E.

Mechanismus of adverse response
to intravenous agents in man
in Adverse Response to intra-
venous Drugs London (1978)

27. ZERSSON, von D.
KOELLER, D.M.

Die Befindlichkeitsskala
BELTZ-TEST

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr.A.DOENICKE für die freundliche Überlassung des Themas, vor allem aber für die Unterstützung und die freundliche und ständige Beratung bei der Bearbeitung danken.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Herrn Dr.B.GROTE für die freundliche Hilfe bei der Durchführung der Versuche sowie Herrn Professor Dr.J.KUGLER und Frau M.LAUB für das Auswerten der EEG-Kurven.

Ferner bedanke ich mich bei Frl.B.SCHWARZ und Frl.E.REICHERT für die Hilfe bei der Vorbereitung der Versuche.

LEBENS LAUF

Am 25. November 1950 wurde ich, Hans-Helmut Barth, in Gera/Thüringen als Sohn des Dipl.-Ing. Helmut Barth und dessen Frau Ingeburg, geb. Stern geboren.

Nach acht Grundschuljahren und vier Jahren in der Erweiterten Oberschule legte ich 1969 in Gera das Abitur "mit Auszeichnung" ab. Neben der Schulausbildung erlernte ich den Beruf des Werkzeugmachers.

Von November 1969 bis Juni 1970 leistete ich meine Wehrpflicht bei der NVA der DDR ab. Im Juni 1970 wurde ich verhaftet und am 25. Januar 1971 vom Militärobergericht Ostberlin wegen staatsfeindlicher Hetze zu zwei Jahren und drei Monaten Freiheitsentzug verurteilt. Am 1. September 1971 wurde ich in die BRD entlassen.

Von April 1972 bis Mai 1978 studierte ich in München Medizin und bestand am 16. Mai 1978 mein Ärztliches Examen an der Universität München. Am 22. Mai 1978 wurde ich als Arzt approbiert.

Von Herbst 1973 bis Sommer 1977 studierte ich an der Universität München Zahnmedizin und bestand im Juni 1977 mein Zahnärztliches Examen und wurde am 5. Juli 1977 in München als Zahnarzt bestellt.

Am 12. Januar 1979 heiratete ich die Studentin der Pädagogik Angelika Gartner.

